

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
10 juillet 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/055464 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : A61K 9/00,  
47/10, 47/26

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/04575

(22) Date de dépôt international :  
27 décembre 2002 (27.12.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/16934 27 décembre 2001 (27.12.2001) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**BESINS INTERNATIONAL BELGIQUE** [BE/BE];  
Groot Bijgaardenstraat 128, B-1620 Drogenbos (BE).  
**GALENIX INNOVATIONS** [FR/FR]; Allée des Palan-  
ques, F-33127 Saint-Jean d'Ilac (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BESSE, Jérôme** [FR/FR]; Chemin des Vins, Barbat, F-33480 Listrac Medoc (FR). **BESSE, Laurence** [FR/FR]; Chemin des Vins, Barbat, F-33480 Listrac Medoc (FR).

(74) Mandataires : **CATHERINE, Alain** etc.; Cabinet Harle et Phelip, 7, rue de Madrid, F-75008 Paris (FR).

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

**Publiée :**

— *avec rapport de recherche internationale*  
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

(54) Title: MICRONIZED PHARMACEUTICAL OR NUTRACEUTICAL POWDER WITH IMMEDIATE RELEASE

(54) Titre : POUDRE MICRONISÉE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE.

(57) Abstract: The invention concerns a micronized pharmaceutical or nutraceutical powder with immediate release having a grain size distribution of not more than 100 µm, and comprising the combination of at least an active substance, at least a wetting agent and at least a diluent.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100 µm, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.

WO 03/055464 A1

## **POUDRE MICRONISEE PHARMACEUTIQUE OU NUTRACEUTIQUE A LIBERATION IMMEDIATE**

La présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique  
5 ou nutraceutique à libération immédiate, pour application mucoale, en  
particulier buccale.

L'utilisation d'une poudre micronisée selon l'invention, pour préparer une  
composition pharmaceutique ou nutraceutique, permet une libération rapide (ou  
« flash ») de la substance active lorsque la composition la comprenant est  
10 administrée par voie mucoale, en particulier buccale.

Des formes galéniques permettant une libération rapide d'une substance  
active sont déjà connues. Il s'agit de comprimés de type « lyoc » ou à  
délitement rapide dans la bouche comme par exemple la technologie Zydis®  
(Scherer®), ou encore des systèmes de type films présentés sous forme de  
15 « wafer », c'est-à-dire des films pour application buccale permettant une  
dissolution plus ou moins rapide des substances actives.

Cependant, ces deux formes galéniques présentent plusieurs  
inconvenients. Les comprimés souffrent d'une friabilité importante, ce qui rend  
délicate leur manipulation et par ailleurs leur temps de délitement est très  
20 souvent supérieur à 10 secondes. Les films sont difficiles à appliquer du fait de  
leur très faible épaisseur. En outre, les deux formes galéniques souffrent d'un  
inconvenient majeur en ce qu'elles ne permettent qu'une charge relativement  
faible en substance active, des excipients divers et variés étant nécessaires à  
leur intégrité structurelle.

25 Les Sociétés Demanderesses ont donc cherché à développer une forme  
galénique pouvant pallier aux inconvenients rencontrés par les formulations  
antérieures.

Elles ont ainsi réussi à mettre au point une poudre dont l'utilisation dans  
une composition pharmaceutique ou nutraceutique permet une libération rapide  
30 et immédiate de la substance active seule ou en association, lorsque ladite  
composition est administrée par voie buccale.

Au sens de la présente invention, on entend par « libération rapide et  
immédiate » une libération de la totalité de la ou les substances actives en  
moins de 30 secondes, de préférence moins de 15, et plus préférentiellement  
35 encore en moins de 10 secondes.

La poudre selon l'invention, contrairement aux comprimés et films de l'art antérieur, n'est délicate ni dans sa manipulation ni dans son application. Elle permet en outre une charge importante en substance active. En effet la charge en substances actives par unité de prises peut être largement supérieure aux 20 mg imposés notamment par la technologie des films de type « WAFER » ou équivalent.

La poudre selon la présente invention présente donc de nombreux avantages par rapport aux formes galéniques connues dans l'art antérieur.

Ainsi, la présente invention concerne une poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100  $\mu$ m, et comprenant la combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et au moins un agent diluant.

De préférence, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention comprend, par rapport au poids total de la composition, de 0,001% à 99% en poids de substance(s) active(s), de 1% à 60% en poids d'agent(s) mouillant(s) et de 0,1% à 99% d'agent(s) diluant(s). L'homme du métier adapte les proportions des différents constituants de la poudre micronisée à libération immédiate, selon des techniques conventionnelles de préparation de formulations galéniques comme par exemple celles décrites dans (i) J. Control Release, 1999, Vol. 61 : 175-183, (ii) J. Pharm., 2000, 171-277, (iii) J. Control Release, 2001, Vol. 77 : 1-6 ou encore (iv) J. Pharm. Pharmacol., 1996, Vol. 48 : 255, afin que la poudre possède les caractéristiques physiques, mécaniques et chimiques définies dans la présente description, notamment les caractéristiques de granulométrie, de cinétique de libération de la ou des substances actives ou encore d'humidité résiduelle.

Par substance active, on entend selon l'invention toute substance ayant une activité mesurable de nature thérapeutique ou nutraceutique envers l'organisme, homme ou animal, sur lequel cette substance active est appliquée ou administrée.

Par agent mouillant, on entend selon l'invention un agent accélérant la solubilisation et/ou la dissolution de la ou des substances actives et des autres excipients contenus dans la poudre micronisée. En particulier, un agent mouillant selon l'invention se caractérise en ce qu'il permet un haut indice de mouillabilité de ladite poudre micronisée, comme cela peut être visualisé par mesure de l'angle de contact ( $\alpha$ ) à l'aide d'un goniomètre, qui est faible et de

préférence compris entre 0 et 90°, préférentiellement entre 0 et 60° et plus préférentiellement entre 0 et 45°

Par agent diluant, on entend selon l'invention un agent utilisé pour compléter la composition de la poudre micronisée contenant la ou les substances actives, jusqu'à obtention d'un volume total prédéterminé contenant une quantité choisie de la ou des substance(s) active(s), le volume de la ou des substances actives elles-mêmes, selon la nature de ces substances actives, étant en général insuffisant pour la réalisation d'une poudre micronisée finale dont le volume désiré comprend la quantité adaptée de ladite ou desdites substances actives.

Selon l'invention, on a montré qu'une poudre micronisée ayant la combinaison des caractéristiques ci-dessus et possédant une granulométrie d'au plus 100 µm, du fait d'une grande surface active, permettait une excellente biodisponibilité de la ou des substances actives qu'elle contient, pour les sites ou récepteurs cellulaires cibles visés sur la muqueuse.

Par « granulométrie » d'une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on entend la taille moyenne des grains qui la constituent. La taille moyenne des grains peut être mesurée par toute technique conventionnelle connue en soi. Notamment, l'homme du métier peut avoir recours à une mesure de la granulométrie à laser du type Beckman Coulter® ou Malvern®, comme cela est décrit dans les exemples.

Le demandeur a observé que la distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention suit une courbe de Gauss étroite, la valeur de granulométrie correspondant en conséquence à la taille réelle de la majorité des grains contenue dans ladite poudre.

La poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention possède avantageusement une humidité résiduelle comprise entre 0,01% et 15%, et de préférence entre 0,1% et 5%, comme mesuré avec un analyseur d'humidité de type Sartorius® MA 30 commercialisé par la société Sartorius et utilisé selon les recommandations du fabricant, comme cela est illustré dans les exemples. La faible humidité résiduelle de la poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention permet d'éviter, ou à tout le moins de réduire fortement, la formation d'agréats entre les grains contenus dans ladite poudre. En effet, la formation d'agréats est de nature à affecter la valeur de surface active de la poudre en contact avec les muqueuses, lors de son application, et en

conséquence la valeur de biodisponibilité de la ou des substances actives pour les sites ou récepteurs cibles dans les muqueuses.

On a aussi montré selon l'invention que, dans certaines limites, plus la granulométrie de la poudre micronisée est petite, plus on accroît la biodisponibilité de la ou des substances actives vis-à-vis des sites cibles visés et plus on réduit la durée nécessaire à la libération totale de la ou des substances actives vers les sites ou récepteurs cibles sur la muqueuse.

Ainsi, préférentiellement, la poudre micronisée selon l'invention possède une granulométrie d'au plus 50  $\mu\text{m}$ , et de manière tout à fait préférée d'au plus 10  $\mu\text{m}$ .

A l'exemple 1, on illustre une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention possédant une granulométrie de moins de 3  $\mu\text{m}$ .

On a aussi montré selon l'invention qu'avec une poudre micronisée ayant une granulométrie inférieure à 0,01  $\mu\text{m}$ , la capacité de libération immédiate de la ou des substances active était altérée, notamment du fait d'une agglomération en amas des grains de la poudre, entre eux. Ainsi, avec une poudre micronisée de granulométrie trop fine, on réduit la biodisponibilité de la ou des substances actives pour les sites cibles sur les muqueuses, du fait de la rétention de la ou des substances actives au sein de la poudre, au cœur des agglomérats de grains qui se forment. En d'autres termes, contrairement à ce qui pouvait être attendu, une réduction trop grande de la granulométrie de la poudre micronisée, en deçà de 0,01  $\mu\text{m}$ , a pour effet de réduire la surface active de ladite poudre en contact avec les muqueuses, par rapport à une poudre micronisée de granulométrie plus grande, par exemple de 1  $\mu\text{m}$  ou 5  $\mu\text{m}$ .

Selon un mode préférentiel de réalisation de la poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, ladite poudre présente une granulométrie comprise entre 0,01  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , avantageusement entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , préférentiellement encore entre 1  $\mu\text{m}$  et 50  $\mu\text{m}$  et de manière tout à fait préférée entre 1  $\mu\text{m}$  et 20  $\mu\text{m}$ .

La poudre micronisée à libération immédiate de l'invention possède une cinétique de dissolution dans un milieu aqueux de moins de trente secondes, et le plus souvent de moins de dix secondes, que ce soit dans des tampons ayant un pH allant de 5 à 9, ou que ce soit dans une solution aqueuse de salive artificielle.

Ainsi, selon une caractéristique avantageuse de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention, ladite poudre permet la libération de la totalité de la ou des substances actives en moins de 30 secondes, avantageusement en moins de 15 secondes, et de manière tout à fait préférée en moins de 10 secondes.

La poudre micronisée à libération immédiate de l'invention est spécifiquement adaptée à la libération rapide d'une substance active, ou d'une combinaison de substances actives, *in situ*, au niveau des muqueuses, en particulier des muqueuses buccales.

Selon un mode de réalisation préféré de la poudre micronisée à libération immédiate, la ou les substance(s) active(s) elle(s)-même(s) est (sont) sous forme micronisée.

Ainsi, selon un mode préférentiel de réalisation de la poudre micronisée selon l'invention, les substances actives sont micronisées avec les autres ingrédients. Ceci accroît encore la capacité de la poudre à libérer rapidement, et de manière homogène, la ou les substances actives, du fait d'une augmentation de la surface de contact de celles-ci avec la muqueuse. Par ailleurs, plusieurs systèmes de conditionnement de la poudre sont particulièrement bien adaptés tel que la pulvérisation de produits micronisés ou l'utilisation de sachets-doses ou capsules thermoformées muni d'un opercule pelable.

Les substances actives de la poudre utilisée selon l'invention peuvent être sélectionnées parmi celles classiquement utilisées dans les familles pharmaco-thérapeutiques suivantes : allergologie, anesthésie/réanimation, cancérologie et hématologie, cardiologie et angiologie, contraception et interruption de grossesse, dermatologie, endocrinologie, gastro-entérohépatologie, gynécologie et obstétrique, immunologie et médicament de transplantation, infectiologie et parasitologie, métabolisme diabète et nutrition, neurologie/psychiatrie, ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, pneumologie, rhumatologie, stomatologie, toxicologie, urologie/néphrologie, ainsi que parmi les antalgiques / antipyrétique et antispasmodiques, anti-inflammatoires, les produits de contraste utilisés en radiologie, les hémostatiques, et les produits de traitement du sang et dérivés.

Avantageusement, les substances actives peuvent être sélectionnées dans le groupe constitué par les substances actives passant la barrière mucoale et atteignant la circulation systémique, telles que les exemples non

limitatifs cités ci-après : l'acétate de cyprotérone, l'acétate de norethistérone, la progestérone, le 3-kéto-désogestrel, le norgestimate, le lévonorgestrel, le désogestrel, le gestodène, les estrogènes naturels tels que l'estradiol ou ses dérivés, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinylestradiol, la  $\Delta$ -4-androstènedione, la testostérone, la dihydrotestostérone ou androstanolone, la DHEA, la trinitrine, le fentanyl, la nitroglycérine, la nicotine (nicotine S(-)), la scopolamine, la clonidine, l'isosorbide dinitrate, l'alclométasone dipropionate, le phloroglucinol, la molsidomine, ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives passant la barrière mucoale et ayant une action localisée telles que : l'acétazolamide, l'acyclovir, l'adapalène, l'alclométhasone dipropionate, l'amcinonide, l'améleine, le bamethan sulfate + escine, la bétaméthasone valérate, la bétaméthasone dipropionate, le bufexamac, la caféine, le calcipotriol monohydrate, le cetrimonium bromure, le clobétasol propionate, le crilanomère, la désonide, le dexpanthénol, le diclofénac, le diflucortolone, la valérate, le difluprednate, la diphényldramine chlorhydrate, l'econazole nitrate, l'erythromicine, le flumétasone pivalate, le fluocinolone acétonide, la fluocinodine, le fluocortolone, le fluocortolone hexanoate, le fluocortolone pivalate, l'hydrocortisone, l'hydrocortisone acétate, l'ibacitabine, l'ibuprofène, l'imiquimod, le kétoconazole, le kétoprofène, la lidocaïne, la métronidazole, le miconazole nitrate, le minoxidil, le niflumide acide, la penciclovir, le peroxyde benzoyle, la piroxam, la povidone iodé, la promestriène, la pyrazonibutasone, la roxithromycine, la sulfacétalmide, le triamconolone, le tazarotène, le trétinoïne et l'isotrétinoïne, le triclocarban, le vidarabine monophosphate ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives suivantes : l'agoniste  $\beta$ -3 adrénergique, l'hormone de croissance, l'oxybutinine, la buprenorphine, le pergolide, le nestorone, le 7 $\alpha$ -méthyl-19-nortestérone, la mécamylamine, le salbutamol, le clenbutérol, la sélégiline, la buspirone, la kétotifen, la lidocaïne, le kétorolac, l'eptazocine, l'insuline, l'interféron  $\alpha$ , les prostaglandines, l'acide 5 aminolévulinique, la benzodiazepine alprozolam, le diclofenac, le fenoprofen, le flubiprofen, le kétoprofen, la méthylphénidate, la miconazole, le piroxicam, la buprenorphine, l'alprozolam, la dexmedetomidine, la prazosin (antagoniste  $\alpha$  adrénergique), l'alprostadil, le tulobutérol (agoniste  $\beta$  adrénergique), thinylestradiol + norelgestromi, le kétorolac, la physostigmine, le

medindolol (agoniste  $\alpha$  adrénergique), la rotigotine (dopamine D2 antagoniste), la thiatolserine ainsi que leurs associations.

Elles peuvent également être sélectionnées parmi les substances actives suivantes : Esomeprazole, Melagatran (en cas de thrombose), Rosuvastatine, Ezetimide, Pitavastatine (Hyperlipidémie), Mitiglinide (Diabète de type II), Cilomilast, Viozan (Asthme), Aripipazole (psychiatrie), Omapatrilat (hypertenseur), Orzel (Cancérologie), Caspofongine acétate, Voriconazole (infections), nouveaux Inhibiteurs COX tels que Etoricoxib (inflammation), Valdecoxib (Arthrites) et Parecoxib, Substance P antagoniste (Dépression), Darifenacine (urologie), Eletriptan (Migraine), Alosetron, Tegaserod, Capravirine (HIV), Finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase) ainsi que leurs associations (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut contenir une ou plusieurs substances actives, en association entre elles.

Pour des applications nutraceutiques, la substance active peut être choisie parmi la liste des matières premières autorisées en tant que compléments alimentaires comme par exemple dans le groupe constitué par les vitamines, les sels minéraux, la levure de bière, etc.

L'agent mouillant peut être un agent mouillant conventionnellement désigné comme tel, par exemple dans la Pharmacopée européenne ou encore dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP) en vigueur ou tous autres agents mouillant de qualité pharmaceutique ou nutraceutique. Un agent mouillant contenu dans une poudre micronisée de l'invention englobe également les agents classés dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique (USP) comme agents tensioactifs. En effet, selon un aspect particulier de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention, on utilise aussi les agents tensioactifs comme agents mouillants.

De préférence, un agent mouillant est sélectionné dans le groupe constitué par les polyols tels que le sorbitol, ou encore la glycérine, le PEG, l'hexylène glycol, la triacétine, les huiles végétales hydrogénées telle que l'huile de ricin hydrogénée, les copolymères du polyoxy(éthylène)polyoxy(propylène) tel que le Lutrol® F68, les polyoxyéthylène alkyl éthers tel que le Cremophor®, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

De préférence, l'agent diluant est sélectionné dans le groupe constitué par le carbonate ou bicarbonate de calcium, sodium, le sucrose, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactose, le maltitol, le glucose, la poudre de cellulose ou



cellulose microcristalline, l'amidon et ses dérivés, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, les dextrates, les dextrans, les excipients de dextrose, le fructose, le kaolin, le lactitol, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

5           Préférentiellement, la poudre micronisée selon l'invention comprend aussi au moins un agent anti-statique.

On a en effet montré selon l'invention que l'ajout d'au moins un agent anti-statique permettait d'accroître de manière significative la capacité de la poudre micronisée selon l'invention à libérer rapidement la totalité de la ou des  
10 substances actives que ladite poudre contient. L'ajout d'au moins un agent anti-statique permet d'éviter, ou à tout le moins de réduire fortement, la formation d'agréats de poudre qui sont dus à la faible granulométrie de cette dernière. Ainsi, l'ajout d'au moins un agent anti-statique permet l'obtention d'une poudre micronisée de faible granulométrie ne comprenant pas d'agréats entre les  
15 grains, et dont les grains, bien séparés les uns des autres, permettent l'obtention d'une surface de contact maximale de la poudre avec les muqueuses, lors de son application sur ces dernières, et en conséquence une accessibilité ou biodisponibilité maximale de la ou des substances actives pour les sites ou récepteurs cibles correspondants sur les muqueuses.

20           De préférence, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention comprend, par rapport au poids total de la composition, de 0,01% à 10% d'un ou plusieurs agent(s) anti-statique(s).

De préférence, un agent anti-statique est sélectionné dans le groupe constitué de la silice colloïdale, du silicate de magnésium, du talc, du silicate de calcium et du phosphate de calcium tribasique (liste non limitative).  
25

La poudre utilisée selon l'invention peut également comprendre un liant sélectionné dans le groupe constitué par l'acacia, l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, les dextrans, l'éthylcellulose, la gélatine, le glucose, la gomme guar,  
30 l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, la povidone, l'amidon prégélatinisé, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

La poudre utilisée selon l'invention peut également comprendre, si nécessaire, un promoteur de pénétration, préférentiellement désigné dans la présente description « promoteur d'absorption ». On entend par « promoteur d'absorption », toute molécule favorisant la diffusion d'une substance active à  
35 travers la peau ou de la muqueuse de façon réversible, et tout agent de

solubilisation ou agent mouillant favorisant le partage de la substance active entre le véhicule et la couche cornée de l'épiderme ou la muqueuse.

Dans les cas où le promoteur d'absorption est aussi un agent mouillant tel que défini ci-dessus, ledit promoteur d'absorption est ajouté à la composition  
5 de la poudre micronisée qui comprend déjà un agent mouillant.

Le promoteur d'absorption peut être sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle, les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol ; les composants des huiles  
10 essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugenol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs, de préférence non ioniques, tels que le polyoxyéthylène sorbitan (ester d'acide gras), le polyoxyéthylène alkyl éther, le polyoxyéthylène dérivé de l'huile de ricin ; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha-hydroxyacides (acide lactique,  
15 acide citrique, etc.), le 23-lauryl ether, l'aprotinin, l'azone, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétalpyridinium, le bromure de cétaltriméthylammonium, les cyclodextrines, le dextran sulfate, l'acide laurique, l'acide laurique, la lysophosphatidylcholine, le menthol, le méthoxysalicylate, le méthyleolate, l'acide oléique, la phosphatidylcholine, le polyoxyethylene, le  
20 polysorbate 80, l'EDTA de sodium, le glycocholate de sodium, le glycodeoxycholate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le salicylate de sodium, le taurocholate de sodium, le taurodeoxycholate de sodium, les sulfoxides, les alkyl glycosides, ainsi que leur mélange (liste non limitative). Par ailleurs, afin d'améliorer la compliance du patient, on peut éventuellement  
25 ajouter à la composition un agent édulcorant et/ou un agent aromatisant

L'agent édulcorant peut être sélectionné dans le groupe constitué par l'aspartame, les dextrates, le dextrose, le fructose, le mannitol, le saccharinate de sodium ou de calcium, le sorbitol, le sucralose, le sucrose, ainsi que leurs mélanges (liste non limitative).

30 L'agent aromatisant peut être sélectionné dans le groupe constitué par les arômes d'origine synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. On peut citer par exemple la menthe, la menthe poivrée, le citron, la banane, la fraise, la framboise, la mandarine, l'orange, la vanille, les fruit de la passion, le caramel, ainsi que leurs mélanges.

35 La composition contenant la poudre utilisée selon l'invention est administrée par voie mucosale. Elle peut être appliquée, par exemple, sur la

muqueuse buccale, la muqueuse nasale ou la muqueuse vaginale, et également en application sublinguale.

De manière générale, la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention peut être utilisée avec ou dans tout dispositif permettant son application sur la surface d'une muqueuse.

De façon avantageuse, la composition comprenant la poudre utilisée selon l'invention, se présente sous une forme sèche conditionnée dans un pulvérisateur ou dans un sachet-dose à 4 soudures ou dans un sachet-dose à 3 soudures tel que le « stick pack qui est un sachet tubulaire avec une soudure longitudinale et une soudure à chaque extrémité du tube, ou dans une capsule thermoformée muni d'un opercule pelable ou encore dans tout autre conditionnement adapté à l'administration de poudre connu de l'homme du métier. Ces conditionnements permettent la délivrance aisée d'une dose précise de matière active.

Tous les procédés connus de l'homme du métier peuvent être utilisés dans le cadre de la réalisation de la poudre utilisée selon l'invention.

On peut citer comme exemple de méthode de préparation d'une poudre : la granulation, par voie humide ou par voie sèche, suivie d'une micronisation.

Ou selon un autre mode de réalisation, la substance active est micronisée puis mélangée avec les excipients sous forme de poudre, et le mélange ainsi obtenu est granulé, par granulation par voie humide ou par voie sèche, puis micronisé.

Avantageusement, pour préparer une poudre micronisée à libération immédiate selon l'invention, on mélange (i) la ou les substances actives, (ii) le ou les agent(s) mouillant(s), (iii) le ou les agent(s) diluant(s), préférentiellement (iv) le ou les agent(s) anti-statique(s) et éventuellement aussi (v) les autres excipients, tels que le ou les agent(s) liant(s) et/ou le ou les promoteur(s) d'absorption dans un dispositif du type mélangeur-granulateur-sécheur, jusqu'à homogénéisation du mélange. Puis, une solution ou suspension de mouillage est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide, qui est ensuite séché afin d'évaporer le solvant de granulation.

La poudre est ensuite micronisée, après calibrage.

Pour la micronisation, on utilise de préférence la méthode conventionnelle à jet d'air, par exemple en utilisant un appareil de micronisation à jet d'air du type ALPINE ou JET MILL, selon les recommandations du fabricant.

Les paramètres préférés pour une micronisation sur un appareil microniseur GALETTE Alpine 200AS sont les suivants :

- Injecteur : 7 à 8 bars ;
- Couronne : 4 à 6 Bars ; et
- 5 - Vitesse : 25 kg/h.

Dans un essai particulier réalisé par le demandeur, la poudre avant micronisation avait une taille moyenne de grains (granulométrie) d'environ 160  $\mu\text{m}$ . A près micronisation, la poudre micronisée à libération immédiate obtenue possédait une granulométrie de 2,3  $\mu\text{m}$ .

- 10 La substance active seule ou bien le mélange final d'ingrédients peuvent être micronisés.

L'invention est en outre illustrée, sans pour autant être limitée, la figure et les exemples suivants.

- 15 La **Figure 1** illustre le profil de distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention préparée à l'Exemple 2, avant et après micronisation.

- En abscisse : Taille des particules, exprimée en  $\mu\text{m}$  ;
- En ordonnées : Volume, exprimé en pourcentage.

- 20 La **Figure 2** illustre le profil de distribution de taille des grains de la poudre micronisée à libération immédiate de l'invention préparée à l'Exemple 3, avant et après micronisation.

- En abscisse : Taille des particules, exprimée en  $\mu\text{m}$  ;
- En ordonnées : Volume, exprimé en pourcentage.

#### **EXEMPLE 1 : POUDRES A UTILISER SELON L'INVENTION**

- 25 On prépare quatre poudres présentant chacune la composition pondérale suivante :

**Tableau 1**

Composition	Quantité en %
Phloroglucinol	10
Sorbitol	89
Propylène glycol	1

**Tableau 2**

Composition	Quantité en %
Testostérone	10
Sorbitol	88
Crémophor RH40	2

5

**Tableau 3**

Composition	Quantité en %
Dihydrotestostérone	5
Xylitol	90
Glycérol	3
Tween 80	2

10

**Tableau 4**

Composition	Quantité en %
Molsidomine	10
Xylitol	83
Propylène glycol	5
Montanox 80	2

15 Les différents composants pulvérulents à l'exception de l'agent anti-statique sont mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-sécheur sous vide ROTOLAB ZANCHETTA® ou équivalent jusqu'à homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide.

20 Ce granulé est ensuite séché dans des conditions adaptées afin d'évaporer le solvant de granulation. Ce granulé est ensuite séché et calibré

puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type ALPINE ou JETMIL (ou équivalent).

## **EXEMPLE 2 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION**

5 On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

**Tableau 5**

Composition	Quantité en %
Apomorphine	10
Sorbitol	89,01
Propylène glycol	0,90
Silice colloïdale	0,09

### **Procédé de fabrication :**

10 Les différents composants pulvérulents à l'exception de l'agent anti-statique sont mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-sécheur sous vide ROTOLAB ZANCHETTA ou équivalent jusqu'à homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est incorporée sous agitation afin d'obtenir un granulé humide.

15 Ce granulé est ensuite séché dans des conditions adaptées afin d'évaporer le solvant de granulation, calibré, puis micronisé à l'aide d'un appareil de micronisation à jet d'air de type GALETTE ALPINE 200AS ou JETMIL (ou équivalent)

Paramètre de micronisation :

20 Injecteur : 8Bars, Couronne : 6Bars, Vitesse : 25Kg/h.

Afin de réduire les phénomènes d'agglomération dus à la faible granulométrie de la poudre micronisée, un agent anti-statique (silice colloïdale) préalablement tamisé est ajouté par mélange progressif dans un mélangeur Turbula.

### **Contrôles sur granulé avant micronisation**

-Granulométrie : réalisée à l'aide d'un granulomètre laser Malvern Mastersizer 2000 équipé d'un vibreur Sirocco 2000

Paramètres : Pression=2bars ; Vibration=80%

30 Résultat : granulométrie moyenne=157,98µm

-Aptitude à l'écoulement : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.16

Écoulement

masse échantillon=100g, Temps d'écoulement =  $\infty$

5 -Volume apparent : selon test Pharmacopée Européenne 4.2 ; 2.9.15

masse échantillon=100g

Volume apparent à V0=166 mL

Volume apparent à V10= 156 mL

Volume apparent à V500= 148 mL

10 V10-V500= 6 mL

-Mesure du taux d'humidité relative : réalisé à l'aide d'un analyseur d'humidité

MA 30 Sartorius

Paramètres : masse de l'échantillon=2g, Température=75°C, Temps de

15 dessiccation=automatique

Résultat : Humidité relative= 1,41%

### **Contrôle sur poudre micronisée finale**

20

-Granulométrie : réalisée à l'aide d'un granulomètre laser Malvern Mastersizer

2000 équipé d'un vibreur Sirocco 2000

Paramètres : Pression=3bars ; Vibration=70%

Résultat : granulométrie moyenne=2,349 $\mu$ m

25

-Aptitude à l'écoulement : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.16

Écoulement

masse échantillon=100g, Temps d'écoulement =  $\infty$

30 -Volume apparent : selon test Pharmacopée européenne 4.2 ; 2.9.15

masse échantillon=50g

Volume apparent à V0=178 mL

Volume apparent à V10= 170 mL

Volume apparent à V500= 164 mL

35 V10-V500= 8 mL

-Mesure du taux d'humidité relative : réalisée à l'aide d'un analyseur d'humidité MA 30 Sartorius

Paramètres : masse de l'échantillon=3g environ, Température=75°C, Temps de dessiccation = automatique, nombre d'essai = 3

5 Résultat : Humidité relative moyenne = 1,08%

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

10

**Tableau 6**

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	4,63
Tampon phosphate pH 8	8,36
Tampon phosphate pH 7,4	5,87
Salive artificielle	2,72

15

Le profil de distribution de taille des grains de la poudre selon l'Exemple 2, avant et après micronisation, est illustré sur la Figure 1.

20 **EXEMPLE 3 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION**

On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

25

**Tableau 7**

Composition	Quantité en %
Testostérone	10



Dextran	87,91
Glycérol	1,99
Silice colloïdale	0,1

### **Procédé de fabrication :**

Les différents composants pulvérulants à l'exception de l'agent anti-statique sont  
 5 mélangés dans un mélangeur-granulateur de type mélangeur-granulateur-  
 sécheur Lit. d'air fluidisé équipé d'une buse top spray ou équivalent jusqu'à  
 homogénéisation du mélange. Ensuite, une solution ou suspension de  
 mouillage comprenant le ou les composant(s) liquide(s) est pulvérisée à l'aide  
 10 d'une buse de pulvérisation, sur le produit en mouvement afin simultanément  
 de répartir la solution de façon homogène et de le sécher pour évaporer le  
 solvant de granulation.

Ce granulé est calibré, puis micronisé à l'aide d'un appareil de  
 micronisation à jet d'air de type GALETTE ALPINE 200AS ou JETMIL (ou  
 équivalent). Les paramètres de réglage sont identiques à ceux décrits dans  
 15 l'exemple I.

Afin de réduire les phénomènes d'agglomération dus à la faible granulométrie  
 de la poudre micronisée, un agent anti-statique (silice colloïdale) préalablement  
 tamisé est ajouté par mélange progressif dans un mélangeur Turbula.

### **Contrôles sur poudre micronisée finale**

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g  
 de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

25

**Tableau 8**

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	8,9
Tampon phosphate pH 8	7,23
Tampon phosphate pH 7,4	7,74

Salive artificielle	6,78
---------------------	------

Le profil de distribution de taille des grains de la poudre selon l'Exemple 3, avant et après micronisation, est illustré sur la Figure 2.

5

#### **Exemple 4 : POUDRE A LIBERATION IMMEDIATE SELON L'INVENTION**

On prépare une poudre présentant la composition pondérale suivante :

**Tableau 9**

10

Composition	Quantité en %
Dihydrotestostérone	5
Mannitol	90
Propylène glycol	3
	2

#### **Procédé de fabrication :**

Selon exemple 2.

15

#### **Contrôles sur poudre micronisée finale**

-Cinétique de dissolution in vitro

Conditions opératoires : 1g de poudre micronisée sont dissous à 37°C dans 10g de milieu, sous agitation magnétique à 500 RPM

20

**Tableau 10**

Milieu	Temps (s)
Tampon phosphate pH 4,5	6,28
Tampon phosphate pH 8	7,71
Tampon phosphate pH 7,4	6,14
Salive artificielle	4,97

## REVENDICATIONS

1. Poudre micronisée pharmaceutique ou nutraceutique à libération  
5 immédiate ayant une granulométrie d'au plus 100  $\mu\text{m}$ , et comprenant la  
combinaison d'au moins une substance active, au moins un agent mouillant et  
au moins un agent diluant.
2. Poudre selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle  
possède une granulométrie d'au plus 50  $\mu\text{m}$ .
- 10 3. Poudre selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle  
possède une granulométrie d'au plus 10  $\mu\text{m}$ .
4. Poudre selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce  
qu'elle permet la dissolution de la totalité de la ou des substances actives en  
moins de 30 secondes, lorsqu'elle est administrée par voie mucosale.
- 15 5. Poudre selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce  
que la substance active est sous forme micronisée.
6. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 5,  
caractérisée en ce que la substance active est sélectionnée dans le groupe  
constitué par l'acétate de cyprotérone, l'acétate de norethistérone, la  
20 progestérone, le 3-kéto-désogestrel, le norgestimate, le lévonorgestrel, le  
désogestrel, le gestodène, les estrogènes naturels tels que l'estradiol ou ses  
dérivés, les estrogènes synthétiques tels que l'éthinylestradiol, la  $\Delta$ -4-  
androstènedione, la testostérone, la dihydrotestostérone ou androstanolone, la  
DHEA, la trinitrine, le fentanyl, la nitroglycérine, la nicotine (nicotine S(-)), la  
25 scopolamine, la clonidine, l'isosorbide dinitrate, l'alclométasone dipropionate,  
le phloroglucinol, la molsidomine, l'acétazolamide, l'acyclovir, l'adapalène,  
l'alclométhasone dipropionate, l'amcinonide, l'améleïne, le bamethan sulfate +  
escine, la bétaméthasone valérate, la bétaméthasone dipropionate, le  
bufexamac, la caféine, le calcipotriol monohydrate, le cetrimonium bromure, le  
30 clobétasol propionate, le crilanomère, la désonide, le dexpanthénol, le  
diclofénac, le diflucortolone, la valérate, le difluprednate, la diphényldramine  
chlorhydrate, l'econazole nitrate, l'erythromicine, le flumétasone pivalate, le  
fluocinolone acétonide, la fluocinodine, le fluocortolone, le fluocortolone  
hexanoate, le fluocortolone pivalate, l'hydrocortisone, l'hydrocortisone acétate,  
35 l'ibacitabine, l'ibuprofène, l'imiquimod, le kétoconazole, le kétoprofène, la  
lidocaïne, la métronidazole, le miconazole nitrate, le minoxidil, le niflumide

acide, la penciclovir, le peroxyde benzoyle, la piroxam, la povidone iodé, la promestriène, la pyrazonibutasone, la roxithromycine, la sulfacétalmide, le triamconolone, le tazarotène, le trétinoïne et l'isotrétinoïne, le triclocarban, le vidarabine monophosphate, l'agoniste  $\beta$ -3 adrénergique, l'hormone de croissance, l'oxybutinine, la buprenorphine, le pergolide, le nestorone, le 7 $\alpha$ -méthyl-19-nortestérone, la mécamylamine, le salbutamol, le clenbutérol, la sélégiline, la buspirone, la kétotifen, la lidocaïne, le kétorolac, l'eptazocine, l'insuline, l'interféron  $\alpha$ , les prostaglandines, l'acide 5 aminolévulinique, la benzodiazepine alprozolam, le diclofenac, le fenoprofen, le flubiprofen, le kétoprofen, la méthylphénidate, la miconazole, le piroxicam, la bruprenorphine, l'alprozolam, la dexmedetomidine, la prazosin (antagoniste  $\alpha$  adrénergique), l'alprostadil, le tulobutérol (agoniste  $\beta$  adrénergique), thinylestradiol + norelgestromi, le kétorolac, la physostigmine, le medindolol (agoniste  $\alpha$  adrénergique), la rotigotine (dopamine D2 antagoniste), la thiatolserine, Esomeprazole, Melagatran (en cas de thrombose), Rosuvastatine, Ezetimide, Pitavastatine (Hyperlipidémie), Mitiglinide (Diabète de type II), Cilomilast, Viozan (Asthme), Aripipazole (psychiatrie), Omapatrilat (hypertenseur), Orzel (Cancérologie), Caspofongine acétate, Voriconazole (infections), nouveaux Inhibiteurs COX tels que Etoricoxib (inflammation), Valdecoxib (Arthrites) et Parecoxib, Substance P antagoniste (Dépression), Darifenacine (urologie), Eletriptan (Migraine), Alosetron, Tegaserod, Capravirine (HIV), Finastéride (inhibiteur de la 5-alpha réductase), ainsi que leurs associations.

7. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la (les) substance(s) active(s) est (sont) sélectionnée(s) dans le groupe constitué par les vitamines, les sels minéraux, la levure de bière.

8. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent mouillant est sélectionné parmi les polyols tels que le sorbitol, ou encore la glycérine, le PEG, l'hexylène glycol, la triacétine, les huiles végétales hydrogénées telle que l'huile de ricin hydrogénée, les copolymères du polyoxy(éthylène)polyoxy(propylène) tel que le Lutrol® F68, les polyoxyéthylène alkyl éthers tel que le Cremophor®, ainsi que leurs mélanges.

9. Utilisation d'une poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'agent diluant est sélectionné dans le groupe constitué par le carbonate ou bicarbonate de calcium, sodium, le sucrose, le mannitol, le xylitol, le sorbitol, le lactose, le maltitol, le glucose, la

poudre de cellulose ou cellulose microcristalline, l'amidon et ses dérivés, le phosphate de calcium dibasique, le phosphate de calcium tribasique, le sulfate de calcium, les dextrates, les dextrines, les excipients de dextrose, le fructose, le kaolin, le lactitol, ainsi que leurs mélanges.

5 10. Poudre selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent anti-statique.

11. Poudre selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent anti-statique est sélectionné dans le groupe constitué de la silice colloïdale, le silicate de magnésium, le talc, le silicate de calcium et le phosphate de calcium tribasique, ainsi que leur mélanges.

10 12. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent liant pouvant être sélectionné dans le groupe constitué par l'acacia, l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose sodique, la cellulose microcristalline, les dextrines, 15 l'éthylcellulose, la gélatine, le glucose, la gomme guar, l'hydroxypropylméthylcellulose, la méthylcellulose, l'oxyde de polyéthylène, la povidone, l'amidon pré-gélatinisé, ainsi que leurs mélanges.

13. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un promoteur d'absorption 20 sélectionné dans le groupe constitué par les esters d'acide gras aliphatiques comme le myristate d'isopropyle, les acides gras comme l'acide oléique ; les alcools ou polyols tels que l'éthanol, le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol ; les composants des huiles essentielles et dérivés terpéniques (comme l'eugénol, le géraniol, le nérol, l'eucalyptol, le menthol) ; les tensioactifs, de 25 préférence non ioniques, tels que le polyoxyéthylène sorbitan (ester d'acide gras), le polyoxyéthylène alkyl éther, le polyoxyéthylène dérivé de l'huile de ricin ; les hydratants comme la glycérine, l'urée ; des kératolytiques comme les alpha-hydroxyacides (acide lactique, acide citrique, etc.), le 23-lauryl ether, l'aprotinin, l'azone, le chlorure de benzalkonium, le chlorure de cétypyridinium, 30 le bromure de cetyltriméthylammonium, les cyclodextrines, le dextran sulfate, l'acide laurique, l'acide laurique, la lysophosphatidylcholine, le menthol, le méthoxysalicylate, le méthylolate, l'acide oléique, la phosphatidylcholine, le polyoxyethylene, le polysorbate 80, l'EDTA de sodium, le glycocholate de sodium, le glycodeoxycholate de sodium, le lauryl sulfate de sodium, le 35 salicylate de sodium, le taurocholate de sodium, le taurodeoxycholate de sodium, les sulfoxides, les alkyl glycosides, ainsi que leur mélange

14. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un agent édulcorant et/ou un agent aromatisant.

5 15. Poudre selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent édulcorant est sélectionné dans le groupe constitué par l'aspartame, les dextrates, le dextrose, le fructose, le mannitol, le saccharinate de sodium ou de calcium, le sorbitol, le sucralose, le sucrose, ainsi que leurs mélanges.

10 16. Poudre selon la revendication 14, caractérisée en ce que l'agent aromatisant est sélectionné dans le groupe constitué par les arômes d'origine synthétiques, semi-synthétiques ou naturels. On peut citer par exemple la menthe, la menthe poivrée, le citron, la banane, la fraise, la framboise, la mandarine, l'orange, la vanille, les fruit de la passion, le caramel, ainsi que leurs mélanges.

15 17. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à son application sur la muqueuse buccale, la muqueuse nasale ou la muqueuse vaginale.

20 18. Poudre selon l'une des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme adaptée à son application sur la muqueuse buccale par voie sublinguale.

19. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme pulvérisable.

20. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente conditionnée dans un sachet-dose.

25 21. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente conditionnée dans une capsule thermoformée muni d'un opercule pelable.

30 22. Poudre selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisée en ce qu'elle se présente dans un conditionnement adapté à l'administration de poudre connu de l'homme du métier.

23. Utilisation d'une poudre selon l'une des revendications 1 à 20, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou nutraceutique à libération immédiate.

1/2

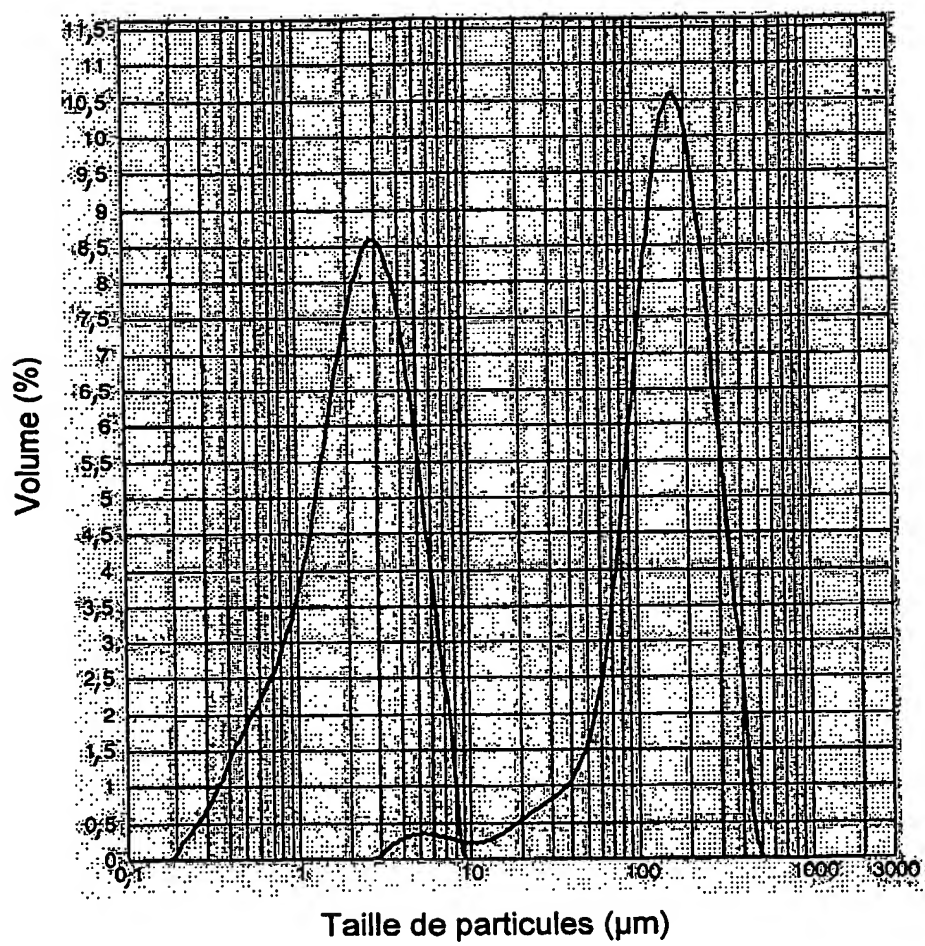
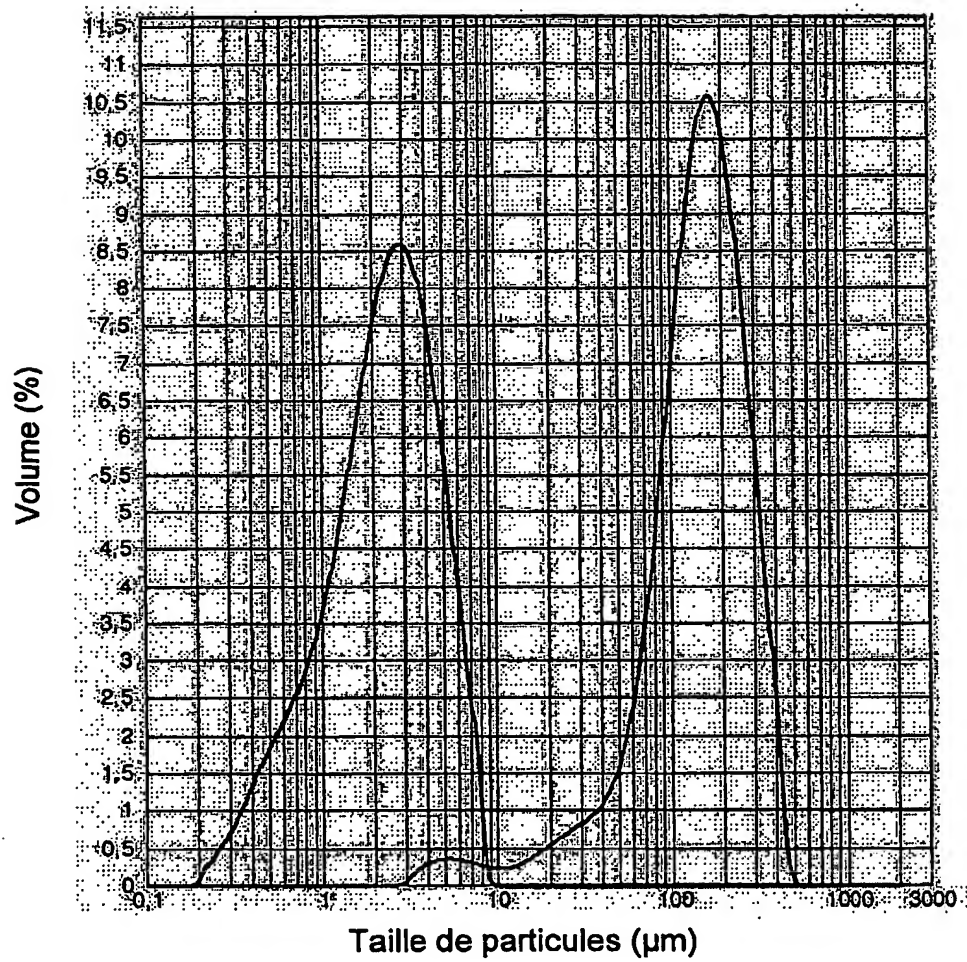


FIGURE 1

2/2

**FIGURE 2**



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.

PCT/FR 02/04575

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 December 1991 (1991-12-17)  claims column 2, line 13 - line 48 column 1, line 23 - line 34 ---	1,6,8,9, 12,13, 17,18,23
X	US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 October 1992 (1992-10-20)  claims examples  ---  -/--	1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2003

Date of mailing of the international search report

28/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/FR 02/04575

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 24019 A (ORBON) 20 May 1999 (1999-05-20) claims page 4, line 4 - line 10 example 3 ---	1,6,8,9, 13,22,23
X	WO 99 51239 A (DU PONT) 14 October 1999 (1999-10-14)  claims 1-5,15-17 page 5, line 3 -page 6, line 14 page 6, line 36 -page 7, line 15 page 9, line 31 -page 10, line 25 examples page 11, line 5 - line 9 page 2, line 31 - line 33 ---	1,4, 8-13,19, 21-23
A	US 5 320 848 A (R.P. GEYER ET AL.) 14 June 1994 (1994-06-14) claims column 4, line 34 - line 35 examples column 5, line 3 - line 68 ---	1-23
A	EP 0 358 951 A (BASF) 21 March 1990 (1990-03-21) claims column 2, line 35 - line 40 ---	1-23
A	US 5 068 467 A (Y. KUNIMI ET AL.) 26 November 1991 (1991-11-26) claims ---	1-23
A	EP 0 266 113 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 May 1988 (1988-05-04) claims examples ---	1-23
A	WO 01 03672 A (PROGRAPHARM) 18 January 2001 (2001-01-18) claims examples -----	1-23

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

Intern:

Application No

PCT/FK 02/04575

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5073374	A	17-12-1991	AU 631584 B2 03-12-1992
		AU 4665489 A	26-06-1990
		CA 2004033 A1	31-05-1990
		DK 92991 A	16-05-1991
		EP 0371466 A1	06-06-1990
		EP 0446298 A1	18-09-1991
		JP 4502318 T	23-04-1992
		NO 912001 A	24-05-1991
		NZ 231570 A	25-06-1991
		WO 9006136 A1	14-06-1990
		US 5112616 A	12-05-1992
		ZA 8909070 A	29-08-1990
US 5157030	A	20-10-1992	NONE
WO 9924019	A	20-05-1999	AU 1307399 A 31-05-1999
		CN 1244794 T	16-02-2000
		EP 0966271 A1	29-12-1999
		JP 2001507722 T	12-06-2001
		WO 9924019 A1	20-05-1999
WO 9951239	A	14-10-1999	AT 223719 T 15-09-2002
		AU 3463799 A	25-10-1999
		BR 9908810 A	19-12-2000
		CA 2321523 A1	14-10-1999
		CN 1296412 T	23-05-2001
		DE 69902893 D1	17-10-2002
		DK 1067936 T3	17-02-2003
		EE 200000589 A	15-04-2002
		EP 1067936 A1	17-01-2001
		ES 2181417 T3	16-02-2003
		HU 0101517 A2	28-11-2001
		JP 2002510634 T	09-04-2002
		NO 20005043 A	06-10-2000
		NZ 507566 A	26-11-2002
		PL 343421 A1	13-08-2001
		PT 1067936 T	31-12-2002
		SK 14612000 A3	10-07-2001
		WO 9951239 A1	14-10-1999
		US 6238695 B1	29-05-2001
		US 2001012518 A1	09-08-2001
US 5320848	A	14-06-1994	US 5380535 A 10-01-1995
		AU 653423 B2	29-09-1994
		AU 2146792 A	08-01-1993
		CA 2103443 A1	29-11-1992
		EP 0587744 A1	23-03-1994
		JP 2948317 B2	13-09-1999
		JP 6511478 T	22-12-1994
		WO 9221328 A1	10-12-1992
EP 358951	A	21-03-1990	DE 3827362 A1 15-02-1990
		AT 75941 T	15-05-1992
		DE 58901404 D1	17-06-1992
		EP 0358951 A1	21-03-1990
		JP 2243630 A	27-09-1990
		US 4950654 A	21-08-1990

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internation Application No

PCT/FR 02/04575

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5068467	A	26-11-1991	JP 1213245 A	28-08-1989
			JP 1828511 C	15-03-1994
			JP 5036424 B	31-05-1993
			AU 2983789 A	24-08-1989
			CA 1333071 A1	15-11-1994
			CN 1035510 A , B	13-09-1989
			DE 68902657 D1	08-10-1992
			DE 68902657 T2	28-01-1993
			EP 0330352 A1	30-08-1989
KR 9305255 B1	17-06-1993			
<hr/>				
EP 266113	A	04-05-1988	US 4760093 A	26-07-1988
			AT 63464 T	15-06-1991
			AU 594203 B2	01-03-1990
			AU 7950987 A	28-04-1988
			CA 1290251 A1	08-10-1991
			DE 3770116 D1	20-06-1991
			EP 0266113 A1	04-05-1988
			ES 2032450 T3	16-02-1993
			GR 3002108 T3	30-12-1992
			IE 61952 B1	30-11-1994
			JP 2542400 B2	09-10-1996
			JP 63112513 A	17-05-1988
			KR 9513751 B1	15-11-1995
<hr/>				
WO 0103672	A	18-01-2001	FR 2795962 A1	12-01-2001
			AU 5993600 A	30-01-2001
			BG 106398 A	30-09-2002
			BR 0012250 A	26-03-2002
			CN 1373658 T	09-10-2002
			CZ 20020018 A3	17-04-2002
			EP 1194125 A1	10-04-2002
			WO 0103672 A1	18-01-2001
			HU 0202062 A2	28-12-2002
			JP 2003504324 T	04-02-2003
			NO 20016308 A	21-12-2001
			SK 19392001 A3	04-04-2002
			TR 200200013 T2	21-06-2002
			US 2002098227 A1	25-07-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 02/04575

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/00 A61K47/10 A61K47/26

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 073 374 A (J.A. MCCARTY) 17 décembre 1991 (1991-12-17)  revendications colonne 2, ligne 13 - ligne 48 colonne 1, ligne 23 - ligne 34 ---	1,6,8,9, 12,13, 17,18,23
X	US 5 157 030 A (A. GALAT) 20 octobre 1992 (1992-10-20)  revendications exemples  ---  -/--	1,4,5,8, 9,12,13, 17,19, 22,23

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/04/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 99 24019 A (ORBON) 20 mai 1999 (1999-05-20) revendications page 4, ligne 4 - ligne 10 exemple 3 ---	1, 6, 8, 9, 13, 22, 23
X	WO 99 51239 A (DU PONT) 14 octobre 1999 (1999-10-14)  revendications 1-5, 15-17 page 5, ligne 3 - page 6, ligne 14 page 6, ligne 36 - page 7, ligne 15 page 9, ligne 31 - page 10, ligne 25 exemples page 11, ligne 5 - ligne 9 page 2, ligne 31 - ligne 33 ---	1, 4, 8-13, 19, 21-23
A	US 5 320 848 A (R.P. GEYER ET AL.) 14 juin 1994 (1994-06-14) revendications colonne 4, ligne 34 - ligne 35 exemples colonne 5, ligne 3 - ligne 68 ---	1-23
A	EP 0 358 951 A (BASF) 21 mars 1990 (1990-03-21) revendications colonne 2, ligne 35 - ligne 40 ---	1-23
A	US 5 068 467 A (Y. KUNIMI ET AL.) 26 novembre 1991 (1991-11-26) revendications ---	1-23
A	EP 0 266 113 A (AMERICAN HOME PRODUCTS) 4 mai 1988 (1988-05-04) revendications exemples ---	1-23
A	WO 01 03672 A (PROGRAPHARM) 18 janvier 2001 (2001-01-18) revendications exemples -----	1-23

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au : nbres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/04575

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5073374	A	17-12-1991	AU 631584 B2 03-12-1992
			AU 4665489 A 26-06-1990
			CA 2004033 A1 31-05-1990
			DK 92991 A 16-05-1991
			EP 0371466 A1 06-06-1990
			EP 0446298 A1 18-09-1991
			JP 4502318 T 23-04-1992
			NO 912001 A 24-05-1991
			NZ 231570 A 25-06-1991
			WO 9006136 A1 14-06-1990
			US 5112616 A 12-05-1992
			ZA 8909070 A 29-08-1990
US 5157030	A	20-10-1992	AUCUN
WO 9924019	A	20-05-1999	AU 1307399 A 31-05-1999
			CN 1244794 T 16-02-2000
			EP 0966271 A1 29-12-1999
			JP 2001507722 T 12-06-2001
			WO 9924019 A1 20-05-1999
WO 9951239	A	14-10-1999	AT 223719 T 15-09-2002
			AU 3463799 A 25-10-1999
			BR 9908810 A 19-12-2000
			CA 2321523 A1 14-10-1999
			CN 1296412 T 23-05-2001
			DE 69902893 D1 17-10-2002
			DK 1067936 T3 17-02-2003
			EE 200000589 A 15-04-2002
			EP 1067936 A1 17-01-2001
			ES 2181417 T3 16-02-2003
			HU 0101517 A2 28-11-2001
			JP 2002510634 T 09-04-2002
			NO 20005043 A 06-10-2000
			NZ 507566 A 26-11-2002
			PL 343421 A1 13-08-2001
			PT 1067936 T 31-12-2002
			SK 14612000 A3 10-07-2001
			WO 9951239 A1 14-10-1999
			US 6238695 B1 29-05-2001
			US 2001012518 A1 09-08-2001
US 5320848	A	14-06-1994	US 5380535 A 10-01-1995
			AU 653423 B2 29-09-1994
			AU 2146792 A 08-01-1993
			CA 2103443 A1 29-11-1992
			EP 0587744 A1 23-03-1994
			JP 2948317 B2 13-09-1999
			JP 6511478 T 22-12-1994
			WO 9221328 A1 10-12-1992
EP 358951	A	21-03-1990	DE 3827362 A1 15-02-1990
			AT 75941 T 15-05-1992
			DE 58901404 D1 17-06-1992
			EP 0358951 A1 21-03-1990
			JP 2243630 A 27-09-1990
			US 4950654 A 21-08-1990

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 05/04575

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5068467	A	26-11-1991	JP 1213245 A 28-08-1989
			JP 1828511 C 15-03-1994
			JP 5036424 B 31-05-1993
			AU 2983789 A 24-08-1989
			CA 1333071 A1 15-11-1994
			CN 1035510 A ,B 13-09-1989
			DE 68902657 D1 08-10-1992
			DE 68902657 T2 28-01-1993
			EP 0330352 A1 30-08-1989
			KR 9305255 B1 17-06-1993
EP 266113	A	04-05-1988	US 4760093 A 26-07-1988
			AT 63464 T 15-06-1991
			AU 594203 B2 01-03-1990
			AU 7950987 A 28-04-1988
			CA 1290251 A1 08-10-1991
			DE 3770116 D1 20-06-1991
			EP 0266113 A1 04-05-1988
			ES 2032450 T3 16-02-1993
			GR 3002108 T3 30-12-1992
			IE 61952 B1 30-11-1994
			JP 2542400 B2 09-10-1996
			JP 63112513 A 17-05-1988
			KR 9513751 B1 15-11-1995
WO 0103672	A	18-01-2001	FR 2795962 A1 12-01-2001
			AU 5993600 A 30-01-2001
			BG 106398 A 30-09-2002
			BR 0012250 A 26-03-2002
			CN 1373658 T 09-10-2002
			CZ 20020018 A3 17-04-2002
			EP 1194125 A1 10-04-2002
			WO 0103672 A1 18-01-2001
			HU 0202062 A2 28-12-2002
			JP 2003504324 T 04-02-2003
			NO 20016308 A 21-12-2001
			SK 19392001 A3 04-04-2002
			TR 200200013 T2 21-06-2002
			US 2002098227 A1 25-07-2002